

TESIS

**PENGARUH HEMODIALISIS TERHADAP
KADAR TNF- α DAN PROKALSITONIN PADA
PASIEN NEFROPATI DIABETIK STADIUM V**



SETYO RAHARJO
S9607018

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNS / RS. DR. MOEWARDI SURAKARTA
2010**

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyebab utama dari penyakit ginjal stadium akhir dan nefropati diabetik (ND) merupakan 30 – 40% dari penderita penyakit ginjal kronik (PGK) dan merupakan resiko tinggi dari *cardiovascular disease* (CVD) (Sasso *et al.*, 2006).

Pasien dengan PGK dengan hemodialisis rutin mempunyai kemungkinan besar meninggal karena CVD. Pasien yang menjalani hemodialisis mempunyai resiko tinggi untuk menderita penyakit jantung resiko 10-30% lebih besar terjadi kematian karena CVD dibanding dengan populasi umum. Penyakit pembuluh arteri dan kardiomiopati adalah penyebab kematian yang terbesar (Sarnak *et al.*, 2003).

Di Amerika Serikat tahun 1999 kematian pasien yang menjalani dialisis yaitu 247 dan 231 per seribu pasien per tahun untuk hemodialisis dan peritoneal dialisis. Kematian pasien sangat tergantung pada umur dan penyebab penyakit ginjal. Kematian pasien dengan hemodialisis pada glomerulonefritis primer dan diabetes adalah 166.8 dan 246.9 per seribu per tahun (Jacobs, 2005).

Pada negara berkembang, setiap 20 pasien dengan diabetes dan penyakit ginjal kronik, dibawah satu yang bertahan hidup ke penyakit ginjal stadium akhir dan mendapat komplikasi CVD atau infeksi (Brownlee *et al.*, 2008). Hemodialisis bermanfaat pada kualitas hidup

penderita PGK dan memperpanjang usia penderita. Kendala yang ada adalah biaya yang mahal (Rahardjo *et al.*, 2006)

Oomichi dan kawan-kawan dalam penelitiannya mendapatkan penyebab kematian pada ND yang menjalani hemodialisis rutin adalah CVD (33,3%), kemudian infeksi (25,0%) dan penyebab lain (41,7%) (Oomichi *et al.*, 2006).

Diabetes melitus tipe 2 berhubungan dengan munculnya keadaan inflamasi ringan pada vaskuler. Meningkatnya kadar *tumor necrosis factor* (TNF)- α berhubungan dengan sitokin lain dan meningkatkan resiko dari DM. Peningkatan TNF- α , metabolit dari *nitic oxide* (NO), dan lemak sebagai petanda adanya inflamasi pada DM tipe 2 (Pereira *et al.*, 2006).

Aterosklerosis pada CVD merupakan penyebab dari kesakitan dan kematian yang bermakna pada penderita gagal ginjal (Papagianni *et al.*, 2003).

Infeksi bakteri dan virus merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien dengan PGK yang disebabkan oleh karena perubahan status imunologi. Telah banyak diperlihatkan bahwa aktivitas dari sel-sel *immunocompetent*, yang bersama-sama dengan hilangnya keseimbangan antara inflamasi yang disebabkan oleh sitokine dan inhibitor yang spesifik, menjadi responsibel terhadap disfungsi sistem imun pada pasien ini. Keadaan *imunodefisiensi* berhubungan dengan pembentukan sitokin, seperti IL-1 β , TNF- α dan IL-6, yang berperan dalam proses inflamasi (Malaponte *et al.*, 2002).

Prokalsitonin (PCT) adalah suatu prekursor dari hormon kalsitonin, secara bermakna meningkat sangat tinggi pada pasien yang menderita sepsis yang disebabkan oleh bakteri. Pada pasien yang menjalani hemodialisis, inflamasi akan merangsang terbentuknya protein fase akut, yang dapat juga disebabkan oleh berbagai mekanisme patofisiologi seperti paparan oleh bakteri, endotoksin, atau virus dan fenomena imunologi yang disebabkan oleh suatu biokompatibilitas dari proses hemodialisa atau gangguan imunitas yang disebabkan oleh PGK itu sendiri. Meskipun PCT telah disebutkan menjadi marker baru dari inflamasi, hal ini masih memerlukan penelitian yang lebih luas (Akbulut, 2005). Uzun *et al.*, menyatakan bahwa pada penderita infeksi kaki diabetik terjadi peningkatan yang bermakna dibanding *C reactive protein* (CRP), sehingga PCT dapat digunakan sebagai marker diagnostik yang tepat dibanding dengan CRP (Uzun *et al.*, 2007).

1.2. Rumusan Masalah

1.2.1 Apakah ada penurunan kadar TNF- α pada pasien ND stadium V Pasca hemodialisis di RSDM Surakarta?

1.2.2 Apakah ada penurunan kadar PCT pada pasien ND stadium V Pasca hemodialisis di RSDM Surakarta?

1.2.3 Apakah terdapat korelasi antara kadar TNF- α dan PCT pada pasien ND stadium V yang menjalani hemodialisis di RSDM Surakarta?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan membuktikan pengaruh hemodialisis pada pasien ND stadium V terhadap kadar TNF- α dan PCT di RSDM Surakarta.

1.3.2 Tujuan khusus.

1. Membuktikan adanya penurunan kadar TNF- α pada pasien ND stadium V pasca hemodialisis di RSDM Surakarta.
2. Membuktikan adanya penurunan kadar PCT pada pasien ND stadium V pasca hemodialisis di RSDM Surakarta.
3. Membuktikan adanya korelasi antara kadar TNF- α dan PCT pasien ND stadium V yang menjalani hemodialisis di RSDM Surakarta.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Pengembangan ilmu (Teoritik)

Memberikan bukti empiris terhadap teori bahwa TNF- α dan PCT dapat dipakai sebagai petanda adanya inflamasi pada pasien ND stadium V yang menjalani hemodialisis di RSDM Surakarta.

1.4.2 Penerapan ilmu

1. Dapat menurunkan proses inflamasi pada pasien ND stadium V yang menjalani hemodialisis di RSDM Surakarta.
2. Menurunkan angka kesakitan dan kematian pasien ND stadium V yang menjalani hemodialisis di RSDM Surakarta.

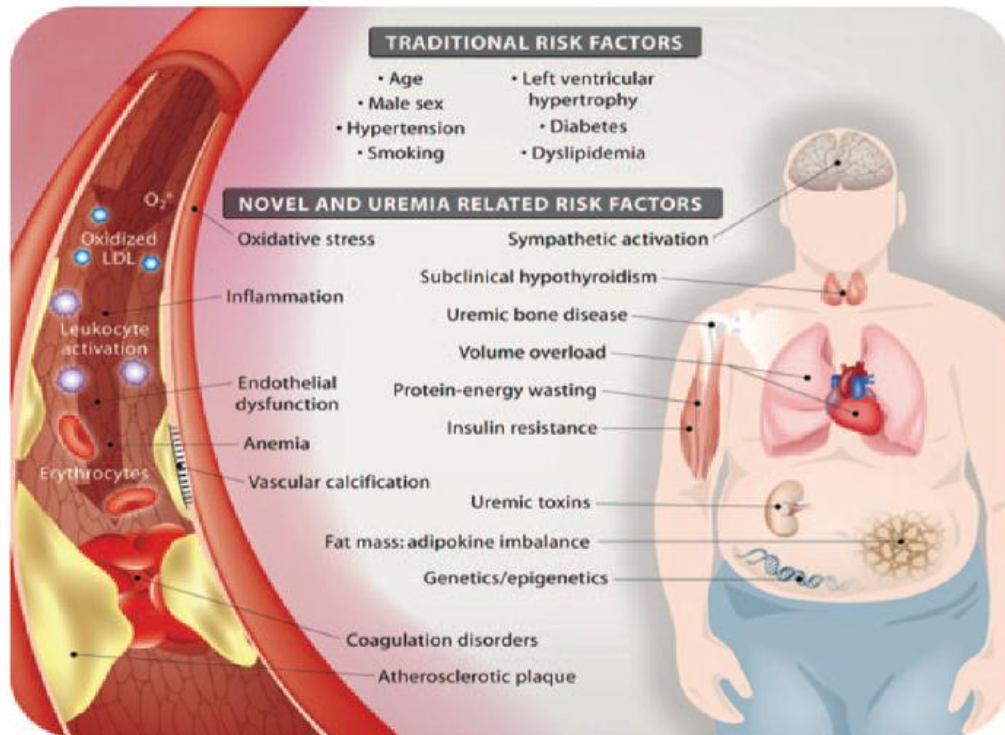
BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

Penyakit ginjal kronik adalah suatu proses patofisiologis dengan etiologi yang beragam, mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif dan pada umumnya berakhir dengan gagal ginjal. Gagal ginjal adalah suatu keadaan klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang irreversibel dan memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap, berupa dialisis atau transplantasi ginjal (Sukandar, 2006).

Pasien PGK mempunyai faktor risiko yang klasik dan non klasik terhadap CVD, akan tetapi mekanisme yang spesifik yang memudahkan terjadinya CVD belum diketahui dengan pasti. Faktor utama yang mempengaruhi terjadinya proses CVD adalah adanya inflamasi yang sebagai faktor yang sangat penting dalam proses aterosklerosis (Stinghen and Pecoits-Filho, 2007). PGK merupakan suatu penyakit inflamasi, dimana stimulasi inflamasi yang terdapat pada pasien PGK menyebabkan dilepaskannya sitokin termasuk IL-1, IL-6 dan TNF- α (Gonc, 2006).

Beberapa faktor resiko dan perubahan metabolik pada keadaan uremia berperan pada kejadian CVD (Gambar 2.1).



Gambar 2.1. Skema dari faktor resiko tradisional dan uremia pada penyakit ginjal kronis (diadaptasi dari Stenvinkel *et al.*, 2008).

Diabetes melitus merupakan penyebab utama dari penyakit ginjal stadium akhir dan ND merupakan 30 – 40% dari penderita PGK dan merupakan resiko tinggi dari CVD (Sasso *et al.*, 2006).

2.1. Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik merupakan suatu sindroma klinik yang ditandai dengan keadaan mikroalbuminuria yang menetap pada keadaan diabetes yang tergantung dan tidak tergantung dengan pemberian insulin. DM penyebab terbanyak dari penyakit ginjal kronis stadium akhir. Serta

merupakan salah satu faktor tradisional terjadinya penyakit jantung vaskuler, dengan penurunan LFG dan premikroalbuminuria akan terjadi peningkatan resiko CVD (Bloomgarden, 2008).

Komplikasi pada ginjal terjadi akibat progresifitas penyakit DM yang tidak terkontrol. Derajat penyakit ginjal akibat penyakit DM dibagi menjadi 5 (Tabel 2.1).

Tabel 2.1. Klasifikasi nefropati diabetik.

Derajat	Penjelasan
I Hiperfiltrasi	Terjadi peningkatan LFG sampai 40% diatas normal disertai pembesaran ginjal.
II <i>The Silent Stage</i>	Terjadi perubahan struktur ginjal tapi LFG masih tinggi.
III Microalbuminuria	Merupakan tahap awal nefropati, terjadi mikroalbuminuria yang nyata. Sudah terjadi penebalan membrana basalis, LFG masih tinggi dan terjadi peningkatan tekanan darah.
IV Macroalbuminuria	Terjadi proteinuria yang nyata, tekanan darah yang meningkat dan LFG yang menurun dari normal.
V Uremia	Terjadi gagal ginjal dan menunjukkan tanda-tanda sindroma uremik sehingga memerlukan terapi pengganti.

(Dikutip dari Lubis, 2006)

Pada pasien yang penurunan fungsi ginjal berjalan terus maka saat LFG mencapai 10-12 ml/menit setara dengan klirens kreatinin < 15 ml/menit atau serum kreatinin > 6 mg/dl dianjurkan untuk dialisis (Hendromartono, 2006).

Pada nefropati diabetik stadium V sudah terjadi keadaan uremia sehingga secara klinis sama seperti PGK stadium akhir, secara klinis berupa sindroma uremia yaitu: lemah, letargia, anoreksia, mual muntah,

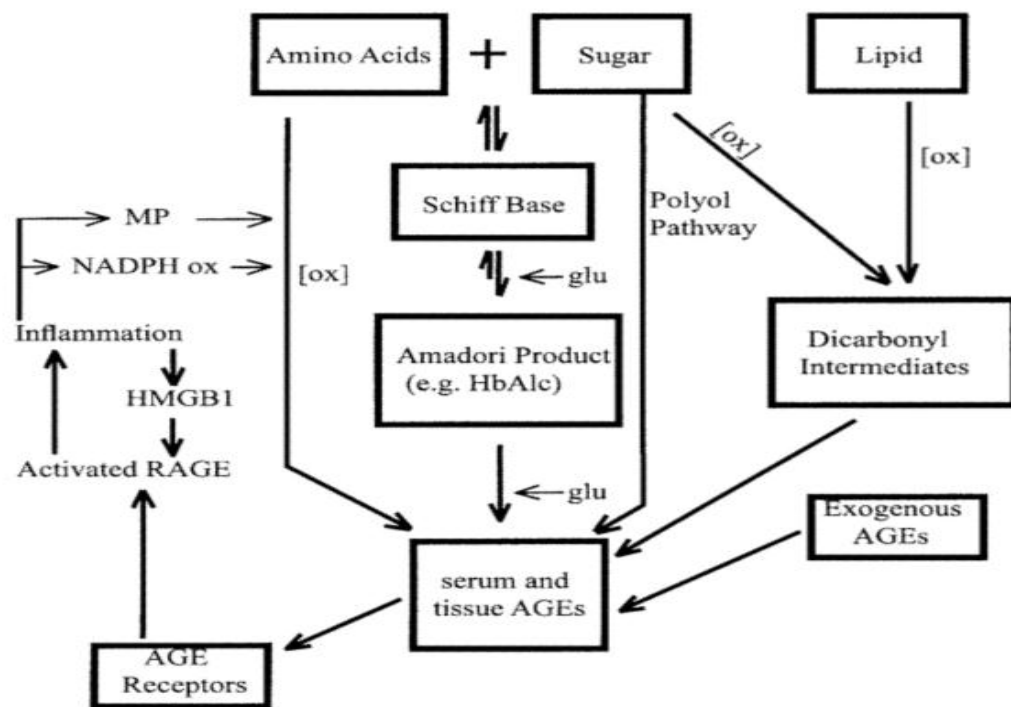
nokturia, kelebihan volume cairan, neuropati perifer, pruritus, *uremic frost*, *pericarditis*, kejang-kejang sampai koma. Tanda-tanda dapat berupa hipertensi, anemia, osteodistrofi renal, payah jantung, asidosis metabolik, gangguan keseimbangan elektrolit (Suwitra, 2006). Pada pemeriksaan ultrasonografi didapatkan gambaran ginjal yang normal. Gambaran histologi tampak penebalan membran basalis, ekspansi mesangium berupa akumulasi matriks ekstra seluler, penimbunan kolagen tipe IV, laminin dan fibronectin yang akan menimbulkan glomerulosklerosis noduler dan atau difus, hialinosis arterioler aferen dan eferen serta fibrosis tubulointersisial (Hendromartono, 2006).

Dalla Vestra et al menunjukkan bahwa pasien dengan DM tipe 2 dan *overt nephropathy* terlihat peningkatan kadar marker dari inflamasi. Hasegawa *et al.* mendemostrasikan makrofag pada tikus normal diinkubasi dalam membran basalis glumerulus dari tikus diabetes akan memproduksi IL-1 dan TNF- α (Navarro dan Mora, 2005).

Pada pasien DM terjadi penurunan nilai total dari kadar monosit dalam darah, tapi aktifitas dari monosit akan meningkatkan sekresi dari mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β dan prostaglandin E2 (Sentochnik dan Eliopoulos, 2006).

Penderita diabetes tanpa komplikasi mempunyai kadar *advanced glycation end products* (AGEs) 20–30% lebih tinggi dari pada nondiabetik dan 40–100% lebih tinggi pada DM tipe 2 dengan komplikasi penyakit jantung koroner dan mikroalbuminuria. Penderita PGK menunjukkan

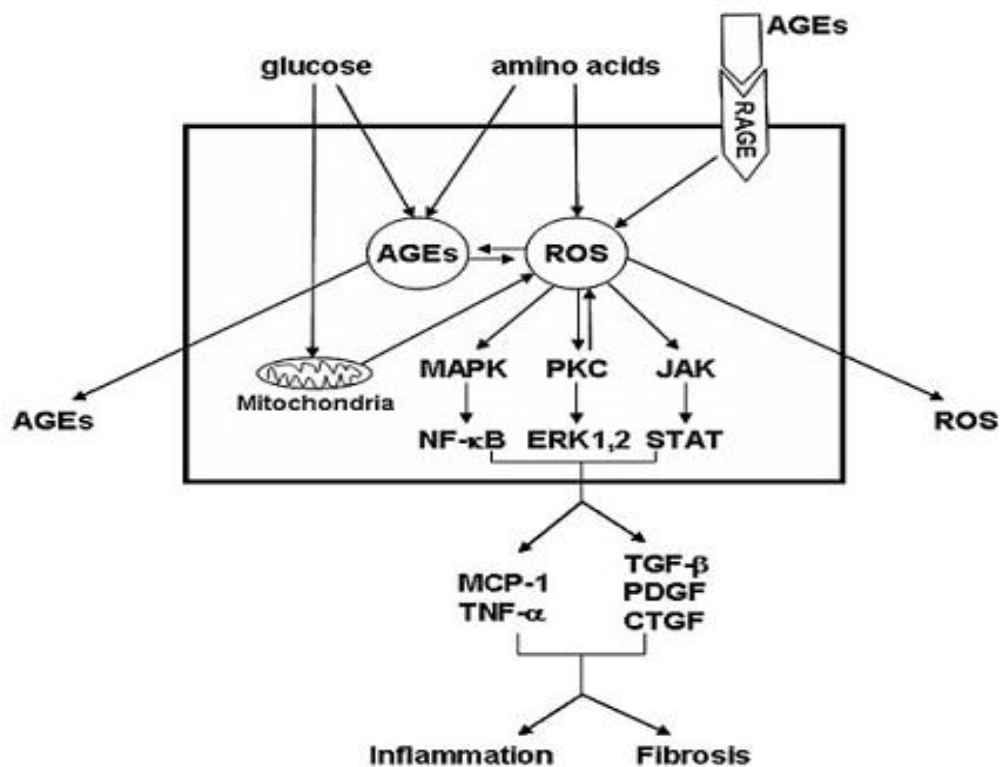
peningkatan AGEs 5 sampai 100 kali dalam sirkulasi dibanding dengan kontrol sehat. AGEs terbentuk oleh penurunan glukosa, lipid dan atau asam amino pada protein, lipid dan asam nukleat secara non enzimatik(Gambar 2.2).



Gambar 2.2. Mekanisme pembentukan AGE (dikutip dari Huebschmann *et al.*, 2006).

Mekanisme alternatif pembentukan AGEs termasuk *carbonyl stress pathway* dimana oksidasi dari gula dan atau lemak membentuk senyawa *dicarbonyl intermediate* yang menggunakan grup karbonil reaktif untuk berikatan dengan asam amino dan terbentuk AGEs. Mekanisme yang lain adalah melalui *aldose reductase-mediated polyol pathway* (Huebschmann *et al.*, 2006).

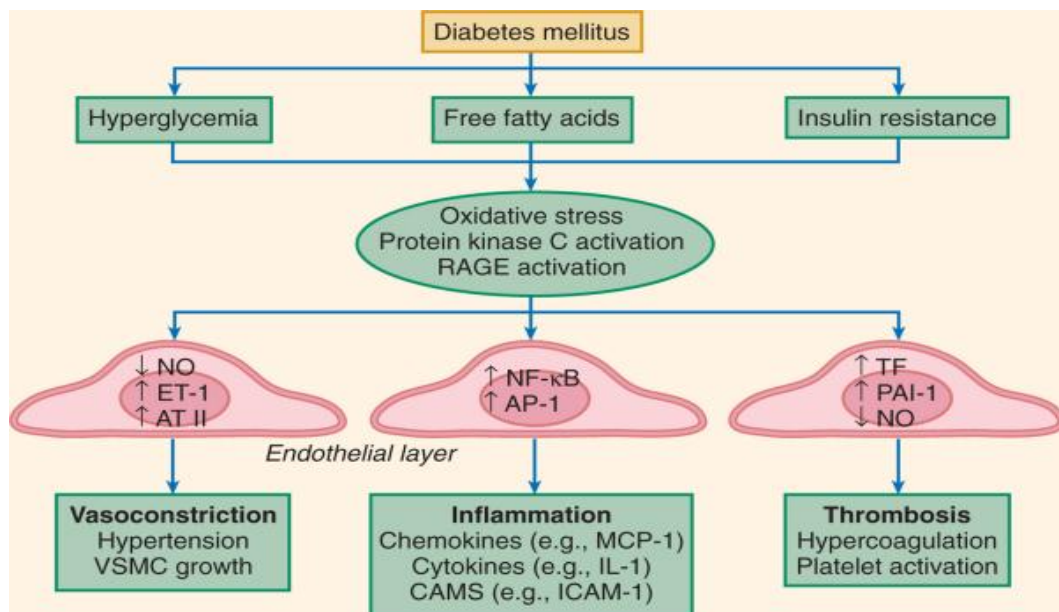
Advanced glycation end products membuat kerusakan pada sel melalui jalur dari reseptor AGE (RAGE) dan melalui *reactive oxygen species* (ROS) intrasel serta proses timbal balik AGE dengan ROS yang akan menghasilkan salah satu dari keduanya (Gambar 2.3). ROS mengaktifkan *signaling pathway* berupa *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), *protein kinase C* (PKC), *Janus kinase/signal transducer* (JAK/STAT) dan aktivator dari transkripsi, yang berefek pada pengeluaran sitokin proinflamasi dan profibrotik (Uribarri dan Tuttle , 2006).



Gambar 2.3. Jalur kerusakan sel akibat AGE (dikutip dari Uribarri dan Tuttle , 2006).

Hiperglikemi, peningkatan asam lemak bebas, dislipidemi, dan resistensi insulin yang akan meningkatkan produksi ROS, AGEs, dan

mengaktifasi *protein kinase C* (PKC), menurunkan bioavailabilitas dari NO dan menurunkan potensi vasodilatasi, antiinflamasi, dan efek antitrombotik (Gambar 2.4). Sehingga terjadi penurunan fungsi endotel dan vasokonstriksi, inflamasi, dan trombosis. Penurunan NO dan peningkatan endothelin-1 (ET-1) dan konsentrasi angiotensin II (AT II) akan meningkatkan permeabilitas vaskuler dan terjadi pertumbuhan dan migrasi sel otot polos vaskuler.



Gambar 2.4. Disfungsi endotel pada diabetes mellitus (dikutip dari Beckman *et al.*, 2008).

Aktifasi dari transkripsi *nuclear factor-kB* (NF-kB) dan *activator protein-1* (AP-1) memicu pengeluaran dari *leukocyte-attracting chemokines*, produksi sitokin inflamasi, dan ekspresi *cell adhesion molecules*. Penurunan NO dan prostasiklin mengaktifkan platelet

bersamaan dengan peningkatan *plasmin activator inhibitor-1* (PAI-1) dan *tissue factor* (TF) sehingga terjadi keadaan protrombotik (Beckman *et al.*, 2008).

Interaksi dari AGEs dengan makrofag memicu dikeluarkannya *platelet-derived growth factor* (PDGF), *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), dan sitokin proinflamasi seperti IL-1 β and TNF- α (Basta *et al.*, 2004).

2.2. Uremia

Uremia didefinisikan dengan peningkatan kadar nitrogen urea dalam serum (azotemia) pada gagal ginjal, gejala dari uremia muncul ketika LFG turun sampai kurang lebih 20% dari normal. Pada keadaan uremia akan terjadi peningkatan penanda proinflamasi kronik seperti CRP dan meningkatnya kadar sitokin proinflamasi yang berhubungan dengan peningkatan angka kematian. Sitokin ini dan stimulus inflamasi diduga mempunyai peranan terhadap progresifitas dari proses aterosklerosis (Nolan, 2005).

Munculnya keadaan inflamasi derajat rendah tampaknya menjadi proses predisposisi dari cepatnya proses aterosklerosis dan komplikasi CVD pada pasien yang menjalani dialisis. Inflamasi derajat rendah meningkatkan proses aterosklerosis pada pasien yang menjalani dialisis kronik, dan berhubungan dengan suatu keadaan inflamasi dan kalsifikasi arteri koroner (Krasniak *et al.*, 2007).

Dapat dipahami bahwa keadaan uremia merupakan suatu keadaan inflamasi ringan yang berjalan kronik. Fungsi ginjal memegang peranan

penting pada proses inflamasi dan fungsi ginjal yang menurun berhubungan dengan respon inflamasi misalnya, inflamasi uremia (Suliman dan Stenvinkel, 2008).

Meningkatnya kadar sitokin pada pasien yang menjalani hemodialisis diduga disebabkan oleh keadaan uremia dan proses dialisis itu yang memberikan kontribusi terhadap meningkatnya sekresi sitokin pada akhir sesi hemodialisis, dibanding dengan penderita PGK yang diterapi konservatif. Membran dialisis itu sendiri dapat merangsang meningkatnya pelepasan sitokin. Tetapi dengan hemodialisis rutin dan jangka panjang akan terjadi penurunan jumlah sitokin secara bermakna bila dibanding dengan yang diterapi konservatif (Malaponte, 2002).

Penyakit ginjal kronis menstimulasi akumulasi toksin ureum, peningkatan produksi ROS, dan gangguan metabolisme mineral. Sebagai akibatnya, menstimulasi sitokin pro-inflamasi sistemik (TNF- α dan IL-1), merangsang pembentukan CRP, fibrinogen dan respon vaskuler (MCP-1, IL-1 β , ICAM-1, dan VICAM-1), yang menyebabkan disfungsi endotel, memudahkan terjadinya pembentukan plak dan proses terjadinya aterosklerosis (Stinghen, 2007).

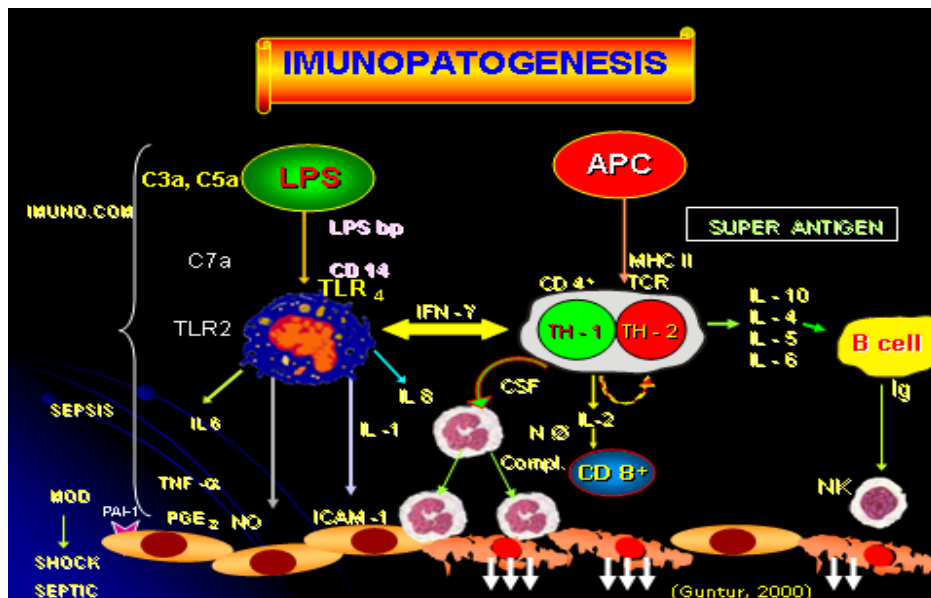
2.3. TNF- α

Tumor nuclear faktor dibentuk atas 212 asam amino diatur pada homotrimers yang stabil dengan berat molekul 51 kDal. TNF- α adalah suatu sitokin yang bersifat pleiotropik, yang sebagian besar dihasilkan oleh monosit, makrofag dan sel T. Sebagai tambahan, seperti sitokin

proinflamasi yang lain, ekspresi dan sintesa dari TNF- α tidak hanya dihasilkan oleh sel-sel hematopoetik saja. Selanjutnya, sel intrinsik ginjal, termasuk sel mesangial, glomerulus, endotel, dendrit, sel tubulus ginjal, juga dapat menghasilkan sitokin ini. Selain itu, penelitian pada saat ini memperlihatkan bahwa, TNF- α dapat disimpan di dalam sel dalam bentuk proaktif, dan enzim yang dapat merubah TNF- α secara cepat dapat meningkatkan kadar TNF- α yang aktif (Navarro-Gonzalez dan Mora-Fernandez, 2008). Meningkatnya kadar TNF- α terdapat pada keadaan inflamasi akut dan kronik (Popa *et al.*, 2007).

Tumor nuclear faktor - α mempunyai kemampuan besar terhadap efek proinflamasi pada atherosklerosis dan metabolik lain dan kelainan inflamasi seperti obesitas dan resistensi insulin yang juga merupakan faktor resiko terhadap CVD. Keterlibatan TNF- α dalam patogenesis atherosclerosis didukung oleh adanya plak atherosclerosis pada manusia. Selain itu, kadar TNF- α dalam sirkulasi berhubungan dengan peningkatan resiko infark miokardium yang berulang (Kleemann *et al.*, 2008).

Rangsangan endotoxin yang mengandung lipopolisakarida pada makrofag akan mengekspresikan sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1, IL-6) yang akan menimbulkan reaksi inflamasi (Gambar 2.5). Ekspresi sitokin proinflamasi tersebut juga dapat terjadi akibat stimulasi dari *interferon- γ* (IFN- γ) yang dikeluarkan sel TH-1 (Guntur, 2004).



Gambar 2.5. Jalur terbentuknya sitokin proinflamasi (dikutip dari Guntur, 2004).

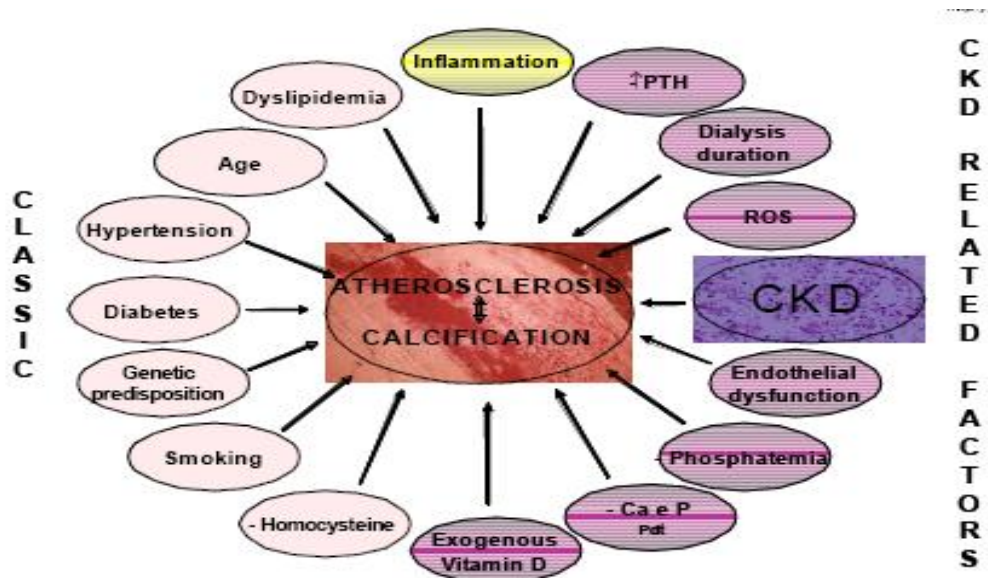
2.4. Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan salah satu penyebab utama dari kesakitan dan kematian pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Kejadian yang tinggi dari kejadian dan lesi vaskuler telah banyak didokumentasikan secara studi retrospektif dan analisis prospektif (Massay, 2005).

Pasien PGK mempunyai faktor risiko yang klasik dan non klasik terhadap CVD, akan tetapi mekanisme yang spesifik yang memudahkan terjadinya CVD belum diketahui dengan pasti. Faktor utama yang mempengaruhi terjadinya proses CVD adalah adanya inflamasi yang sebagai faktor yang sangat penting dalam proses aterosklerosis (Stinghen dan Pecoits-Filho, 2007).

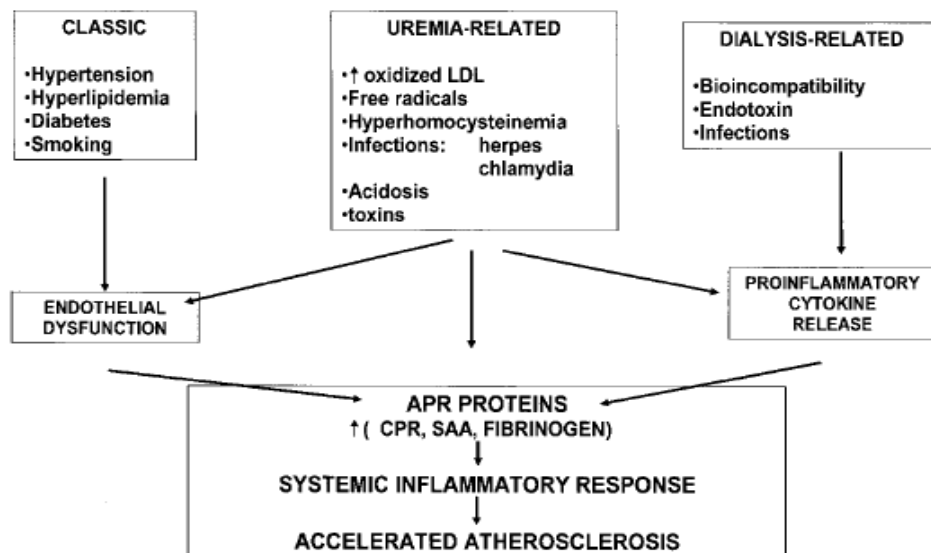
Tiga faktor yang punya peran penting dalam kerusakan vaskuler pada penyakit ginjal kronis yaitu (1) Faktor resiko klasik (framingham) yaitu hipertensi, dislipidemi, merokok dan diabetes; (2) kelainan pada penyakit ginjal kronis yaitu: anemia, sekunder hiperparatiroid, dan paparan pada bioincompabilitas membran dialisis dan cairan dialisat tidak steril; (3) Faktor resiko yang muncul seperti hiperhomosisteinemia, aktifitas simpatik yang meningkat, dan akumulasi dari inhibisi endogen dari sintesis *nitic oxide* (NO), *asimetric dimethylarginine* (ADMA) (Zoccali, 2003).

Banyaknya faktor-faktor yang dapat mempengaruhi patogenesis CVD pada pasien PGK stadium akhir dan faktor klasik yang berhubungan dengan CVD (Gambar 2.6).



Gambar 2.6. Patogenesis CVD pada PGK (diadaptasi dari Nolan, 2005).

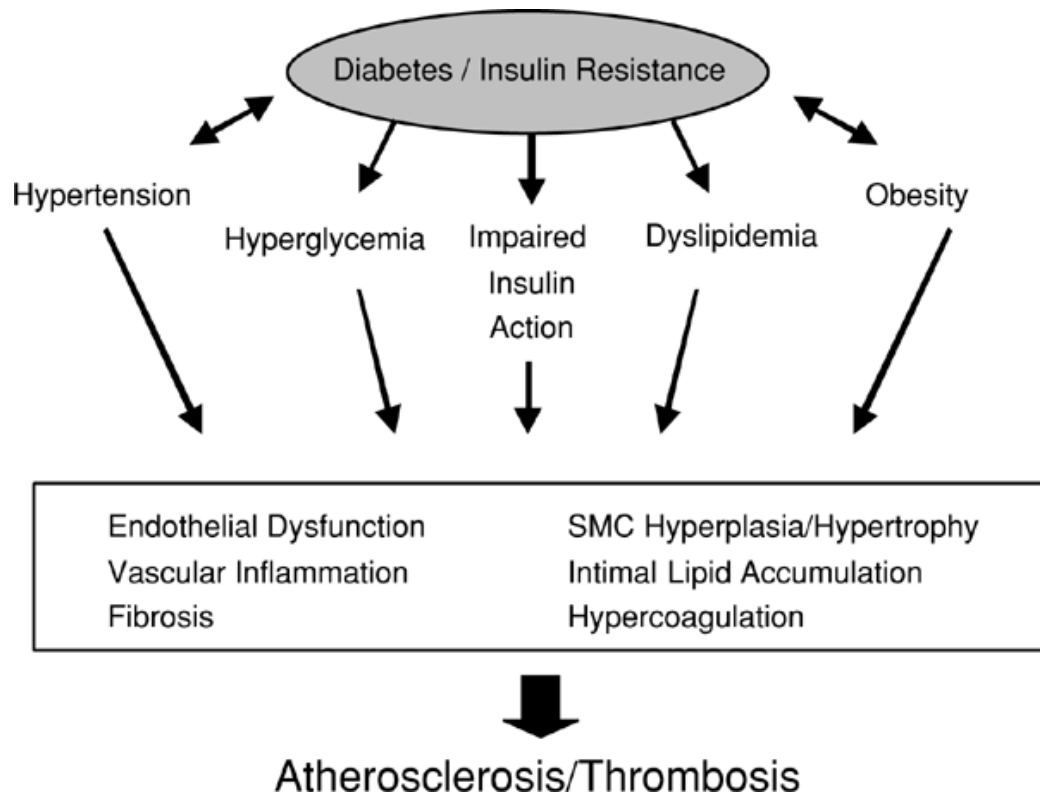
Faktor resiko penyakit jantung dan aterosklerosis pada pasien dengan keadaan hiperuremia yang kronis sebagai akibat dari faktor-faktor renal dan non renal yang saling mempengaruhi sebagai komorbiditas, seperti dijelaskan pada Gambar 2.7.



Gambar 2.7. Faktor-faktor risiko terhadap atherosklerosis pada keadaan uremia dan dialisis (diadaptasi dari Santoro dan Mancini, 2002).

Perbandingan atektomi koroner pada subyek nondiabetik dan diabetik terjadi peningkatan prosentase dari total area yang ditempati oleh jaringan *lipid-rich atheromatous* dari $2\% \pm 1\%$ ke $7\% \pm 2\%$ ($p=0.01$) dan peningkatan insiden thrombus dari 40% ke 62% ($p=0.04$) untuk nondiabetik dan diabetik. Infiltrasi Makrofag meningkat mendekati 2 kali ($p=0.003$) pada subyek diabetik (Feener dan Dzau, 2006). Secara garis

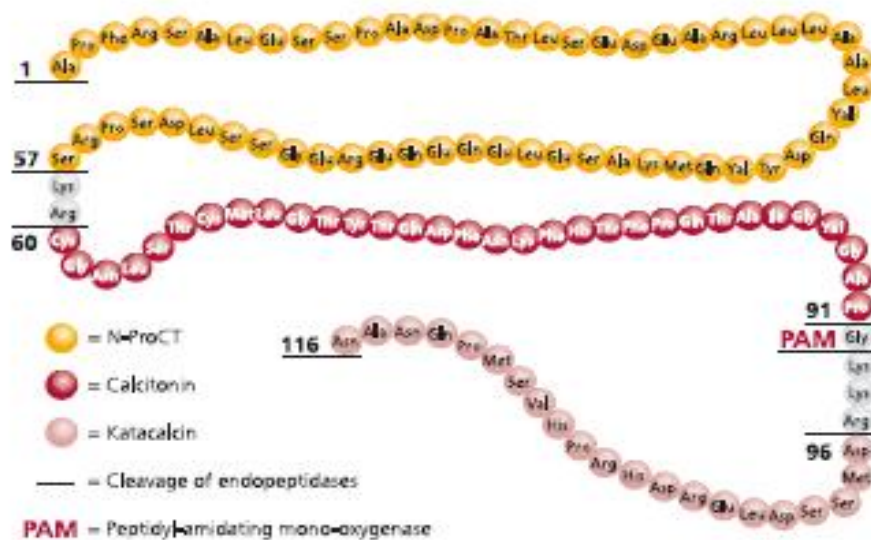
besar efek diabetes pada patogenesis aterosklerosis diterangkan pada Gambar 2.8.



Gambar 2.8. Efek aterogenik pada diabetes (dikutip dari Feener dan Dzau, 2006).

2.5. Prokalsitonin

Prokalsitonin adalah suatu prekursor dari hormon kalsitonin, yang merupakan suatu polipeptida dengan 116 rangkaian asam amino (Gambar 2.9). Untuk pertama kali ditemukan pada tahun 1993, dimana PCT secara bermakna meningkat sangat tinggi pada pasien yang menderita sepsis yang disebabkan oleh bakteri (Akbulut, 2005).



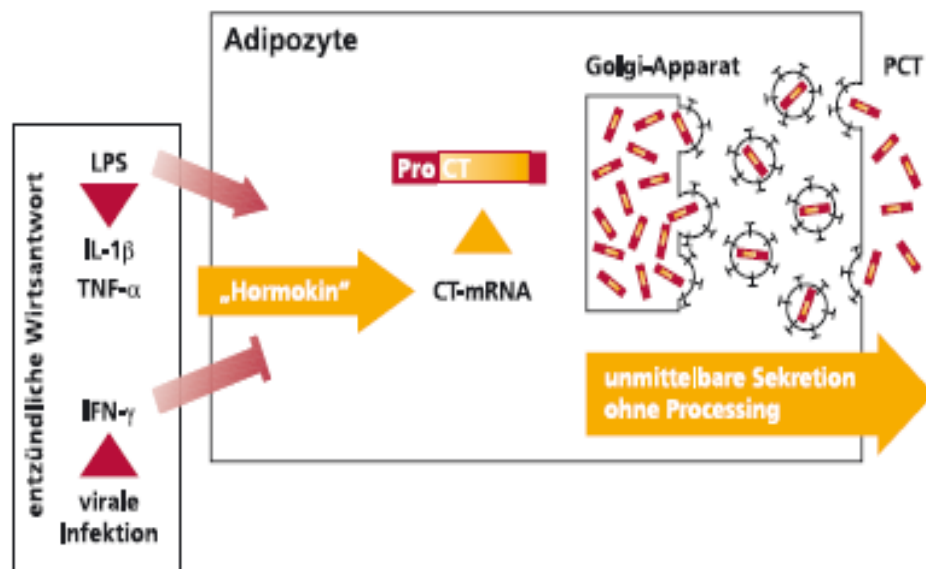
Gambar 2.9. Struktur dari Prokalsitonin (diadaptasi dari Le Moullec *et al.*, 1984 dalam Brahms, 2009)

Pada jaringan manusia PCT sebagian besar terdapat pada hepar, tetapi juga didapatkan pada paru, ginjal atau testis. PBMC dapat mengeluarkan PCT apabila ada stimulasi dari endotoksin atau berbagai mediator proinflamasi (Meisner, 2002).

Prokalsitonin adalah salah satu petanda adanya infeksi yang akurat, meningkat ringan pada PGK, peritoneal dialisis dan hemodialisis. Pada keadaan tanpa infeksi, PCT dapat meningkat disebabkan oleh menurunnya eliminasi oleh ginjal dan peningkatan sintesa oleh PBMC. Selain itu, PCT dapat sebagai adanya suatu keadaan inflamasi derajat yang ringan dan CVD, yang akhirnya dapat meningkatkan kematian pada pasien PGK yang menjalani dialisis. Penelitian terbaru membuktikan bahwa PCT bukan hanya sebagai petanda adanya suatu keadaan inflamasi tetapi juga sebagai

mediator proinflamasi. Peningkatan PCT terlihat pada pasien PGK dengan ataupun tanpa terapi pengganti ginjal tanpa tanda-tanda infeksi (Herget-Rosenthal *et al.*, 2005).

Salah satu jalur sintesis dari prokalsitonin dijelaskan pada Gambar 2.10.



Gambar 2.10. Jalur sintesis Procalcitonin (diadaptasi dari Christ-Crain *et al.*, 2005 dalam Brahms, 2009)

Tumor nuclear faktor- α dan IL-1 merangsang PBMC untuk mensintesa PCT, dimana peningkatan dari sitokin proinflamasi ini diikuti dengan peningkatan pelepasan PCT oleh PBMC yang telah teraktivasi, mungkin berhubungan antara inflamasi dan peningkatan kadar PCT pada pasien PGK (Herget-Rosenthal *et al.*, 2005). Hewan sehat yang diberi PCT tidak memperlihatkan respon terhadap IL-1 dan TNF- α , tetapi hewan sehat

dengan penambahan TNF- α , terlihat peningkatan PCT sampai 25x (Guntur, 2006).

Tumor nuclear faktor- α dan IL-6 meningkat sebelum PCT muncul dalam plasma dan membuktikan sitokin ini mempunyai peranan dalam merangsang pelepasan PCT dari sel target (Dandona *et al.*, 1994).

2.6. Hemodialisis

Hemodialisis merupakan salah satu terapi pengganti ginjal buatan dengan tujuan untuk eliminasi sisa-sisa produk metabolisme (protein) dan koreksi gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit antara kompartemen darah dan dialisat melalui selaput membran semipermeabel yang berperan sebagai ginjal buatan (Suwitra, 2006). Terapi dari uremia didominasi oleh dialisis, disebabkan sedikitnya donor ginjal (Meyer dan Hostetter, 2007).

Komplemen dan leukosit yang teraktivasi menyebabkan reaksi inflamasi yang disebut dengan bioinkompatibilitas. Dimana proses ini tidak terlalu kuat bila menggunakan membran sintetik dan membran selulosa yang telah dimodifikasi. Beberapa membran sintetik mempunyai ukuran pori-pori yang besar yang memudahkan aliran air dan meningkatkan kekuatan ultrafiltrasi sehingga dapat memindahkan molekul besar seperti solute uremia dibandingkan dengan membran dengan ukuran pori yang kecil (Bouren dan Vanholder, 2004).

Di Amerika Serikat sekitar 80% menggunakan dialiser *reuse*, tetapi di Eropa hanya sekitar 10% demikian juga dinegara negara lainnya. Penggunaan dialiser *reuse* lebih rendah biayanya (Olbricht *et al.*, 2005).

Pereira dan kawan-kawan dalam penelitian membandingkan membran selulose *single use* dengan *reuse* menyebutkan tidak ada perbedaan dalam biocompatibilitas membran (Pereira, 1996).

Pada salah satu penelitian, memperlihatkan tingginya kadar PCT dapat diturunkan dengan membran *high-flux*, dan tidak terjadi dengan membran *low-flux*. Peningkatan kadar PCT pre hemodialisis menunjukkan bahwa uremia dan bukan proses hemodialisis saja yang dapat meningkatkan kadar PCT tetapi disebabkan oleh IL-6 dan TNF- α . Penurunan kadar PCT pada hemodialisis disebabkan oleh bersihan, karena PCT mempunyai berat molekul yang rendah (Akbulut H, 2005). Awalnya PCT diabsorpsi oleh membran filtrasi dan selanjutnya difiltrasi (Nishikura, 1999).

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Konseptual

Diabetes melitus merupakan penyebab terbanyak dari penyakit ginjal kronis stadium akhir dan sekitar 30 – 40% penderita gagal ginjal adalah nefropati diabetik. Serta merupakan salah satu faktor tradisional terjadinya penyakit jantung vaskuler, dengan penurunan GFR dan premikroalbuminuria akan terjadi peningkatan resiko penyakit jantung vaskuler (Bloomgarden, 2008).

Uremia didefinisikan dengan peningkatan kadar nitrogen urea dalam serum (azotemia) pada gagal ginjal, gejala dari uremia muncul ketika LFG turun sampai kurang lebih 20% dari normal. Pada keadaan uremia akan terjadi peningkatan penanda proinflamasi kronik seperti CRP dan meningkatnya kadar sitokin proinflamasi yang berhubungan dengan peningkatan angka kematian. Sitokin tersebut dan stimulasi inflamasi diduga mempunyai peranan terhadap progresifitas dari proses atherosklerosis (Nolan, 2005).

Komplemen yang teraktivasi dan leukosit, menyebabkan reaksi inflamasi yang disebut dengan bioinkompatibilitas (Bourey dan Vanholder, 2004).

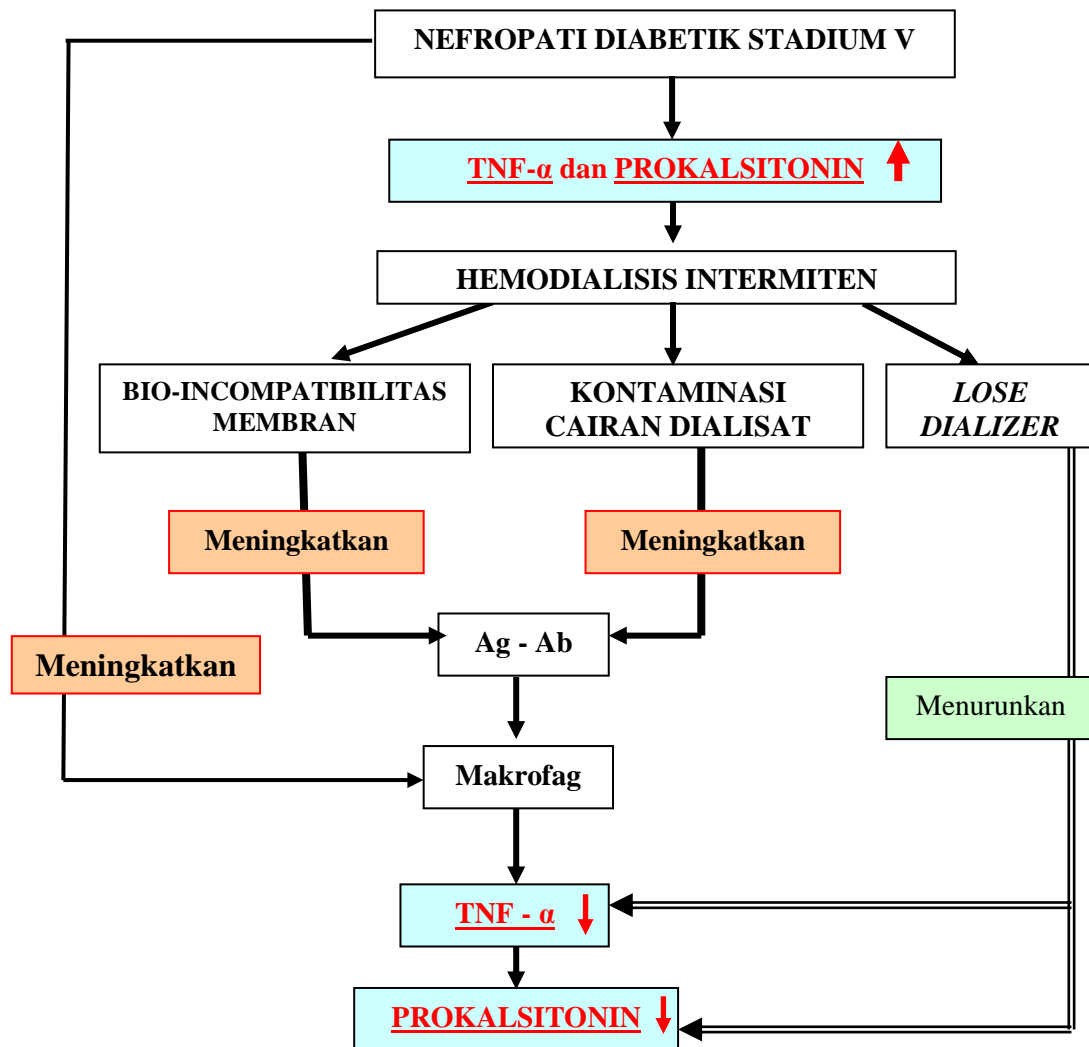
Hemodialisis merupakan salah satu terapi pengganti ginjal buatan dengan tujuan untuk eliminasi sisa-sisa produk metabolisme (protein) dan koreksi gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit antara kompartemen

darah dan dialisat melalui selaput membran semipermeabel yang berperan sebagai ginjal buatan (Sukandar, 2006).

Meningkatnya kadar sitokin pada pasien yang menjalani hemodialisis diduga disebabkan oleh keadaan uremia, dan proses dialisis itu yang memberikan kontribusi terhadap meningkatnya sekresi sitokin pada akhir sesi hemodialisis, dibanding dengan penderita PGK yang diterapi konservatif. Membran dialisis itu sendiri dapat merangsang meningkatnya pelepasan sitokin. Tetapi dengan hemodialisis rutin dan jangka panjang akan terjadi penurunan jumlah sitokin secara bermakna bila dibanding dengan yang diterapi konservatif (Malaponte, 2002).

Tumor nuclear faktor- α merangsang terbentuknya produksi PCT, dan PBMC untuk mensintesa PCT, dimana peningkatan dari sitokin proinflamasi ini diikuti dengan peningkatan pelepasan PCT oleh PBMC yang telah teraktivasi oleh dan berhubungan dengan inflamasi dan peningkatan kadar PCT pada pasien PGK dan yang mendapatkan RRT (Herget-Rosenthal *et al.*, 2005).

Tumor nuclear faktor- α meningkat sebelum PCT muncul dalam plasma membuktikan sitokin ini mempunyai peranan dalam merangsang pelepasan PCT dari sel target (Dandona *et al.*, 1994).



Gambar 3.1. Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan :

1. Ag-Ab = Antigen-Antibodi
2. TNF- α = Tumor Necrosis Factor- α

3.2. Hipotesis Penelitian

3.2.1 Ada penurunan kadar TNF- α pada pasien nefropati diabetik stadium V pasca hemodialisis di RSDM Surakarta.

3.2.2 Ada penurunan kadar PCT pada pasien nefropati diabetik stadium V pasca hemodialisis di RSDM Surakarta.

3.2.3 Ada korelasi antara kadar TNF- α dan PCT pada pasien nefropati diabetik stadium V yang menjalani hemodialisis di RSDM Surakarta.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk penelitian eksperimental kuasi dengan pendekatan *before and after with no control design*.

4.2. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Unit Hemodialisis RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

4.3. Populasi Sampel

4.3.1 Populasi sasaran : Pasien nefropati diabetik stadium V mendapat terapi hemodialisis rutin di Unit Hemodialisis RSUD Surakarta.

4.3.2 Populasi sampel : diambil acak pada semua pasien nefropati diabetik stadium V yang menjalani hemodialisis di Unit Hemodialisis RSUD Surakarta.

4.4. Besar Sampel

Pada penelitian ini dilakukan pada populasi yang belum diketahui, menggunakan rumus yang dipakai untuk menentukan besar sampel adalah (Steel dan Torrie, 1980):

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \cdot Qd^2}{d^2}$$

Keterangan:

Untuk kelompok yang berpasangan $Qd^2 = d^2 = 1$, sehingga hasilnya $n = (Z\alpha + Z\beta)^2$.

n = besar sampel

$Z\alpha$ = nilai standar normal, yang besarnya tergantung α .

Bila $\alpha = 0,05 \rightarrow Z\alpha = 1,96$

$Z\beta$ = nilai tergantung β yang ditentukan.

B = tes kekuatan

Bila $\beta = 0,08 \rightarrow Z\beta = 0,842$

d = besarnya penyimpangan yang bisa ditolelir.

Untuk kelompok berpasangan $Qd^2/d^2 = 1$, sehingga hasilnya $(Z\alpha + Z\beta)^2$

Dari perhitungan diatas, dimana $Z\alpha = 1,96 \rightarrow \alpha = 0,05$

$Z\beta = 0,842 \rightarrow \beta = 0,08$

Maka, $n = (1,96 + 0,842)^2 = 7,85 = 8$

Jadi sampel yang akan digunakan sebesar minimal 8 untuk setiap kelompok.

4.5. Kriteria Sampel

4.5.1 Kriteria Inklusi :

1. Penderita nefropati diabetik stadium V.
2. Usia >18 tahun.
3. Sedang menjalani hemodialisis kronik dengan teratur 2 x seminggu selama lebih dari 3 bulan dan tidak melebihi 5 tahun, untuk mendapatkan populasi sampel yang lebih homogen.
4. Penderita mendapat terapi atau tidak pada penyakit DM dan penyakit lain yang menyertai.
5. Bersedia menandatangani persetujuan penelitian.

4.5.2 Kriteria eksklusi :

Penderita nefropati diabetik stadium V dengan klinis infeksi, kehamilan, keganasan, klinis batu saluran kencing, dan dalam pengobatan dengan steroid.

Keterangan :

- Pada infeksi akan memicu ekspresi sitokin proinflamasi.
- Kehamilan akan memicu ekspresi sitokin proinflamasi.
- Pada penderita keganasan didapatkan peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi.
- Adanya batu saluran kencing akan menimbulkan inflamasi dan beresiko adanya infeksi saluran kencing.
- Pengobatan steroid dosis rendah maupun dosis tinggi akan berpengaruh pada ekspresi sitokin.

4.6. Klasifikasi Variabel

4.6.1 Variabel tergantung :

1. TNF- α
2. PCT

4.6.2 Variabel bebas : Hemodialisis.

4.7. Waktu

Waktu yang diperlukan dalam penelitian ini adalah 3 bulan.

4.8. Cara Kerja

4.8.1 Subyek penelitian

Subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, diagnosis berdasarkan rekam medis di RS Dr. Moewardi Surakarta dan diambil secara acak kemudian diberikan *inform consent* dan menandatangani persetujuan untuk pengambilan darah sebagai sampel penelitian. Kemudian untuk mendapatkan data awal penelitian pasien diperiksa berat badan, tinggi badan, tekanan darah, frekuensi nadi, frekuensi pernafasan, sebelum dilakukan hemodialisis.

4.8.2 Sampel darah

Sampel darah diambil sebelum dilakukan hemodialisis dan segera setelah proses hemodialisis sampel darah diambil kembali. Sampel darah selain untuk mengetahui kadar TNF- α dan Procalcitonin juga untuk memeriksa kadar Hb, Ht, jumlah eritrosit, jumlah lekosit, jumlah trombosit, gula darah sewaktu, protein total, albumin, globulin, ureum, kreatinin, asam urat, Na, K, Cl.

4.8.3 Hemodialisis

Dilakukan proses hemodialisis selama 4 jam di Unit Hemodialisis RS Dr. Moewardi Surakarta. Proses hemodialisis menggunakan dializer dari NIPRO dengan model no. FB-110T GA. Membran dialisis pada penelitian ini merupakan membran dialisis *reuse* yang mengandung bahan

selulosa dengan sifat *low flux* dan nonpirogenik. Cairan dialisat yang digunakan mengandung asam dan bicarbonat.

Spesifikasi membran dializer:

Sterilisasi	EOG
Bahan	Hollow fiber cellulose diasetat
Diameter lubang	200 μm
Ketebalan	15 μm
Permukaan efektif	1,1 m^2
Panjang efektif	200 mm
Volume tampung darah	75 mL

4.8.4 Pemeriksaan kadar Procalcitonin.

Dalam penelitian ini kadar PCT dalam serum diperiksa secara kuantitatif melalui *electrochemiluminescence* dengan metode ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) dengan alat Elecsys yang dilakukan di laboratorium Prodia.

Range dari kadar Procalcitonin:

- $\leq 0.5 \text{ ng/ mL}$
- $0.5 - 2 \text{ ng/ mL}$
- $2 - 10 \text{ ng/ mL}$
- $\geq 10 \text{ ng/ mL}$

Procalcitonin dalam serum darah baru dapat terdeteksi bila kadarnya telah mencapai $\geq 0.5 \text{ ng/ mL}$.

4.8.5 Pemeriksaan kadar TNF- α

Dalam penelitian ini kadar TNF- α dalam serum darah diperiksa secara kuantitatif melalui metoda Human TNF- α / TNFSF 1A Immunoassay yang dilakukan di laboratorium Prodia. Kadar TNF- α dalam

serum darah baru dapat terdeteksi bila kadarnya telah mencapai > 0.5 pg/mL.

4.9. Desain analisis statistik

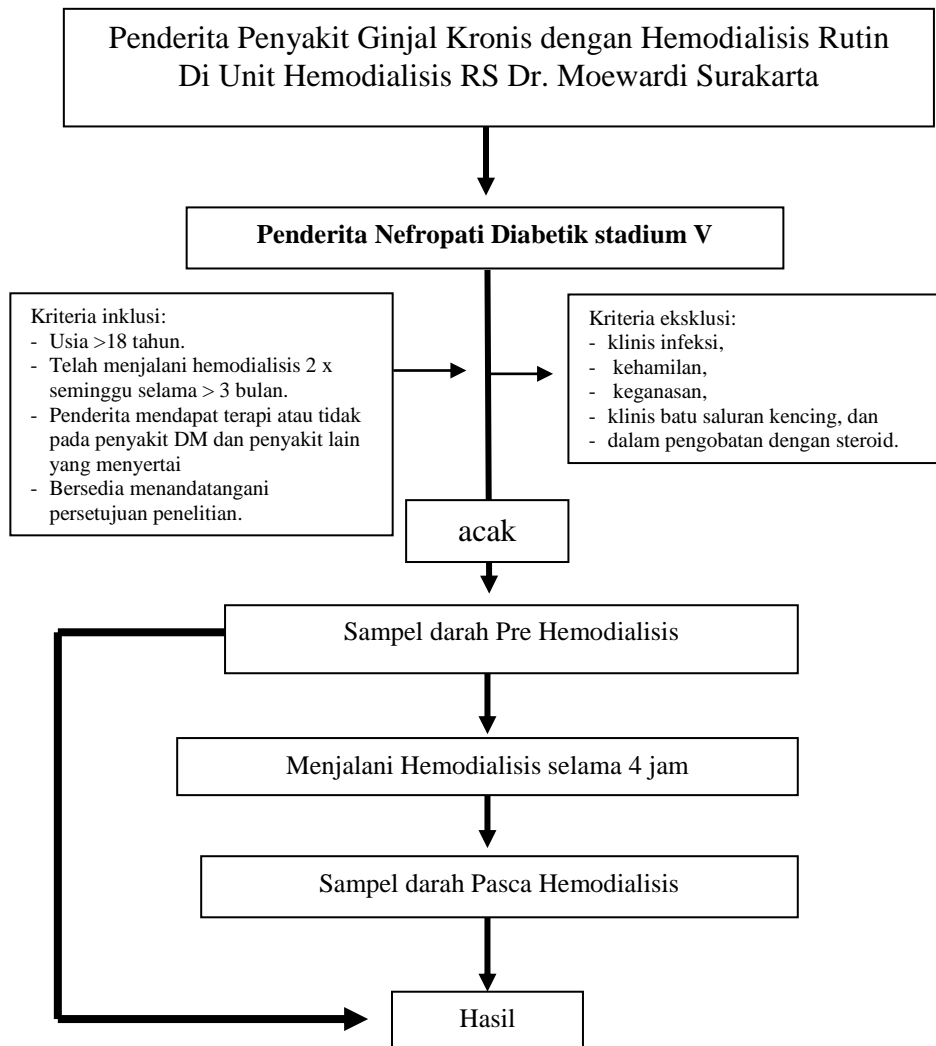
Data yang diperoleh kemudian dilakukan Analisis statistik menggunakan SPSS.13 *for windows* dengan uji statistik sebagai berikut:

4.9.1 Untuk mengetahui normalitas distribusi data sampel dalam penelitian ini dengan jumlah sampel < 50 dipakai uji normalitas statistik Shapiro-Wilk (*test of normality*).

4.9.2 Untuk mengetahui adakah perbedaan yang bermakna antara kadar TNF- α dan kadar Procalcitonin sebelum dan sesudah dilakukan hemodialisis Uji-*t* berpasangan digunakan untuk menguji rata-rata variabel dua kali pengukuran atau alternatifnya.

4.9.3 Selanjutnya untuk mengetahui adakah korelasi antara kadar TNF- α dan kadar Procalcitonin sebelum dan sesudah dilakukan hemodialisis dilakukan *test Correlation Product Moment* dengan menggunakan rumus Pearson.

4.10. Alur Penelitian



Gambar 4.1. Alur Penelitian

BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Subyek penelitian yang diambil secara acak, didapatkan jumlah 12 orang, laki- laki (66,7%) lebih banyak daripada wanita (33,3%) (Tabel 5.1).

Tabel 5.1. Karakteristik jenis kelamin

VARIABEL	n	Rerata
Laki-laki	8	66,7 %
Perempuan	4	33,3 %

Umur rata-rata 52,7 th, berat badan rata-rata 58,1 kg (Tabel 5.2).

Tabel 5.2. Karakteristik umur

VARIABEL	Rerata	SD
Umur (tahun)	52,7	5,8

Subyek didapatkan keadaan hipertensi stage I, dengan rata-rata tekanan darah sistole 146,7 mmHg dan diastole 90,8 mmHg. Semua subyek mengalami keadaan anemia dengan rata-rata kadar hemoglobin 8.2 g/dL dan hematokrit 23,9 %. Pada hasil pemeriksaan kimia darah didapatkan

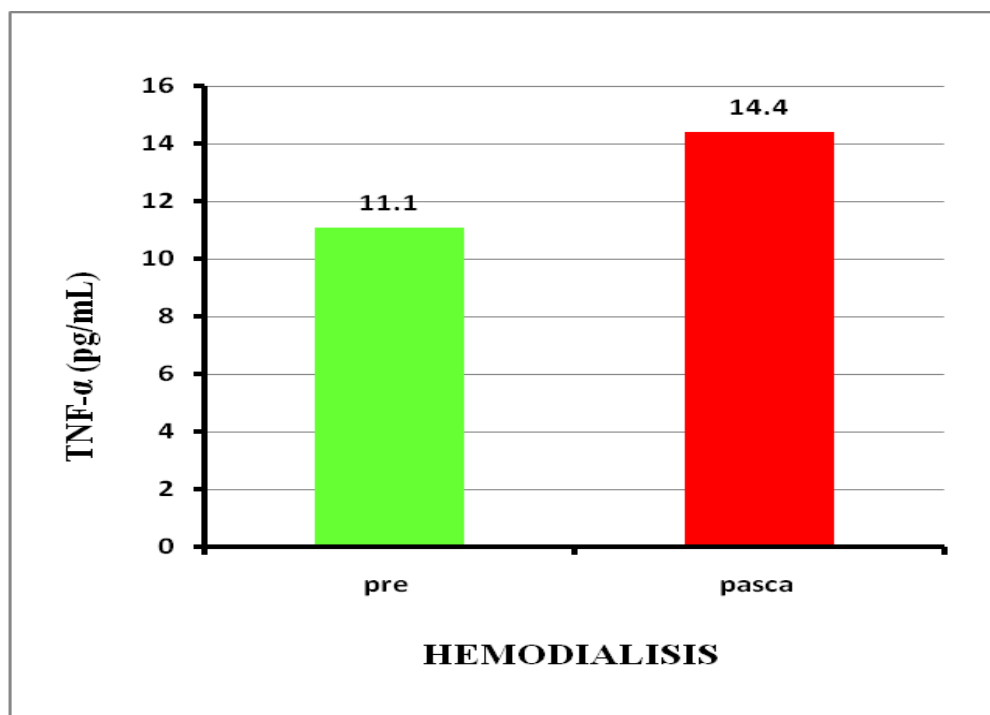
hiperglikemia dengan kadar GDS rata-rata 132,4 mg/dL. Kadar protein dalam batas normal dengan kadar albumin rata-rata 3,5 mg/dL. Semua subyek mengalami keadaan hiperurisemia dengan rata-rata 10,3 mg/dL dan kadar ureum yang tinggi dengan rata-rata 196,2 mg/dL. Kadar elektrolit pada subyek didapatkan hiponatremi kadar rata-rata 133,8 mmol/L dan hiperkalemi dengan kadar rata-rata 5,2 mmol/L (Tabel 5.3).

Tabel 5.3. Karakteristik dasar indikator klinis dan laboratorium darah pada sampel sebelum hemodialisis

VARIABEL	Rerata	SD
Berat Badan (Kg)	58,1	15,6
TD Sistolik (mmHg)	146,7	15,6
TD Diastolik (mmHg)	90,8	9,0
Nadi (/menit)	77,0	9,1
Napas (/menit)	24,0	2,8
Haemoglobin (g/dL)	8,2	8,2
Hematokrit (%)	23,9	23,9
Eritrosit(/mm ³)	2693333,3	578435,7
Lekosit (/mm ³)	7693,3	2485,8
Trombosit (/mm ³)	231166,7	231166,7
GDS (mg/dL)	132,4	30,3
Protein Total (mg/dL)	7,4	0,6
Globulin (mg/dL)	3,9	0,5
Albumin (mg/dL)	3,5	0,5
Ureum (mg/dL)	196,2	64,9
Creatinin (mg/dL)	12,1	4,9
Asam Urat (mg/dL)	10,3	2,1
Natrium (mmol/L)	133,8	4,4
Kalium (mmol/L)	5,2	1,1
Chlorida (mmol/L)	107,8	3,5

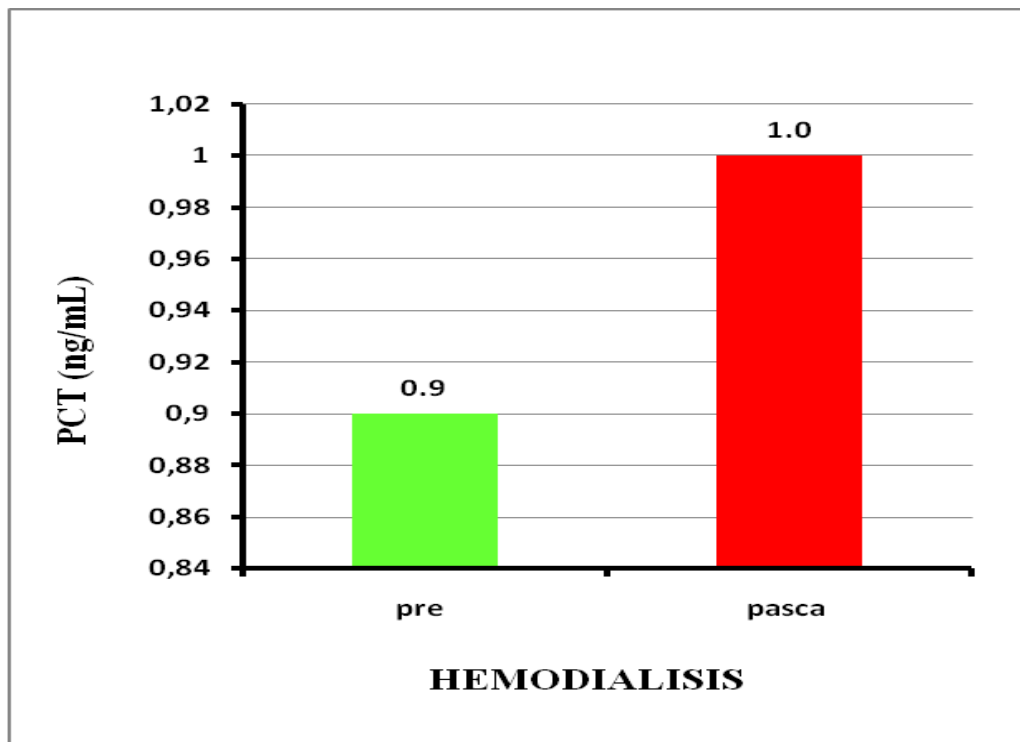
5.2. TNF- α dan PCT Pre dan Pasca Hemodialisis

Kadar TNF- α sebelum hemodialisis adalah rata-rata 11,1 pg/mL dan setelah dilakukan hemodialisis selama 4 jam kadar TNF- α menjadi rata-rata 14,4 pg/mL (Grafik 5.1). Menunjukkan suatu peningkatan secara bermakna antara sebelum dan pasca dilakukan hemodialisis dengan $p=0,010$ seperti pada Tabel 5.4.



Grafik 5.1. Kadar rata-rata TNF- α pre dan pasca hemodialisis

Sedangkan kadar PCT sebelum dilakukan hemodialisis adalah rata-rata 0,9 ng/mL dan setelah dilakukan hemodialisis selama 4 jam kadar PCT menjadi rata-rata 1,0 ng/mL (Grafik 5.2). Menunjukkan suatu peningkatan yang bermakna antara sebelum dan pasca dilakukan hemodialisis dengan $p=0,002$ seperti pada Tabel 5.4.



Grafik 5.2. Kadar rata-rata PCT pre dan pasca hemodialisis.

Tabel 5.4. Hasil analisa pemeriksaan kadar TNF- α dan PCT

VARIABEL	PRE HEMO DIALISIS		PASCA HEMO DIALISIS		ANALISA	
	Rerata	SD	Rerata	SD	Hasil Uji	p
TNF - α	11,1	8,1	14,4	9,9	Z = -2,59	0,010
PCT	0,9	0,7	1,0	0,7	t = -4,18	0,002

t = Uji t berpasangan, menguji rata-rata variabel dua kali pengukuran.

Z = Uji Wilcoxon, sebagai non parametrik sebagai alternatif uji t berpasangan apabila tidak memenuhi syarat.

Signifikansi $p < 0,05$ (terdapat perbedaan yang bermakna antara dua pengukuran variabel)

5.3. Analisis Korelasi Kadar TNF- α dan PCT Pre dan Pasca Hemodialisis

Tabel 5.5 menunjukkan terdapat korelasi positif dengan kekuatan sedang antara kadar TNF- α dan PCT sebelum hemodialisis ($r=0,37$). Tetapi korelasi tersebut secara statistik tidak signifikan ($p=0,242$). Artinya temuan tentang korelasi tidak konsisten dalam jangka panjang

Tabel 5.5. Korelasi antara kadar TNF- α dan PCT pre hemodialisis.

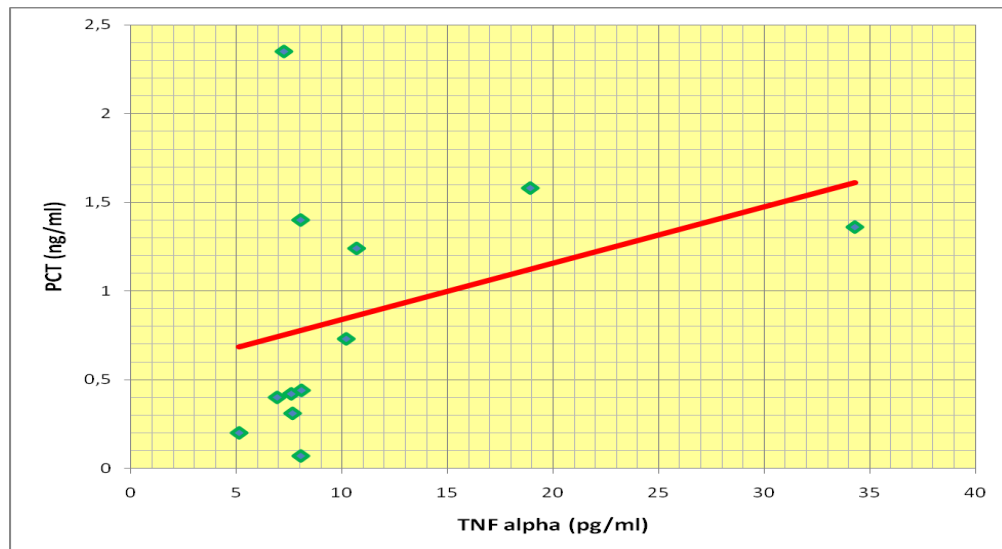
		PCT
TNF - α	Korelasi Pearson	0,37
	p	0,242
	N	12

Tabel 5.6 menunjukkan terdapat korelasi positif dengan kekuatan lemah antara kadar TNF- α dan PCT sesudah hemodialisis ($r=0,18$). Tetapi korelasi tersebut secara statistik tidak signifikan ($p=0.576$), dengan kata lain tidak konsiten dalam jangka panjang.

Tabel 5.6. Korelasi antara kadar TNF- α dan PCT pasca hemodialisis.

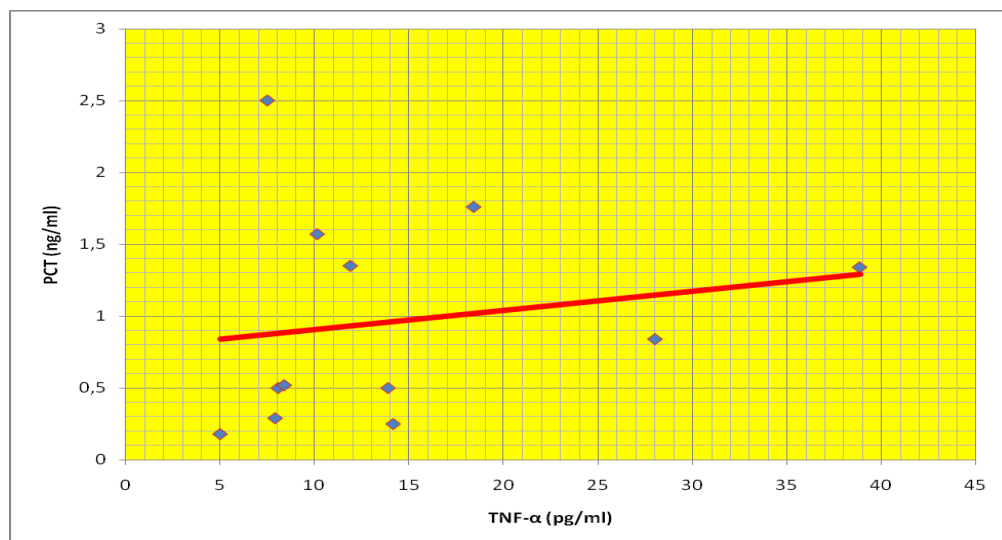
		PCT
TNF - α	Korelasi Pearson	0,18
	p	0,576
	N	12

Grafik 5.3 menunjukkan terdapat korelasi positif sedang antara kadar TNF- α dan PCT sebelum hemodialisis. Makin tinggi kadar TNF- α , makin meningkat kadar PCT.



Grafik 5.3. Korelasi antara kadar TNF- α dan PCT pre hemodialisis.

Grafik 5.4 menunjukkan terdapat korelasi positif lemah antara kadar TNF- α dan PCT pasca hemodialisis. Makin tinggi kadar TNF- α , makin meningkat kadar PCT.



Grafik 5.4. Korelasi antara kadar TNF- α dan PCT pasca hemodialisis.

BAB 6

PEMBAHASAN

Dalam membahas hasil penelitian lebih baik berdasarkan pendekatan filosofi dan aktifitas suatu penelitian.

6.1 Pendekatan Prinsip Ontology

6.1.1 Kadar TNF- α

Pada penelitian ini tidak mendukung hipotesis adanya penurunan TNF- α pada penderita ND stadium V yang menjalani hemodialisis di RS Dr. Moewardi Surakarta. Penelitian ini didapatkan kadar rerata yang tinggi pada penderita ND stadium V sebelum hemodialisis yaitu 11,1 pg/mL. Pasca hemodialisis didapatkan peningkatan kadar rerata TNF- α yaitu 14,4 pg/mL, menunjukkan terjadi peningkatan yang signifikan pasca hemodialisis.

1. Peningkatan kadar TNF- α pre hemodialisis

Peningkatan kadar TNF- α pada pasien ini dapat dipengaruhi oleh beberapa sebab:

1. Inflamasi

Penyakit diabetes melitus akan terjadi keadaan inflamasi kronis derajat rendah yaitu meningkatnya sitokin proinflamasi misalnya IL-1, IL-6, dan TNF- α . Sitokin tersebut akan meningkat sesuai dengan perkembangan komplikasi penyakit ini, terutama komplikasi

mikrovaskuler termasuk neuropati, retinopati dan nefropati (Navarro-Gonzalez dan Mora-Fernandez, 2008).

Pada diabetes terjadi peningkatan pengambilan LDL termodifikasi oleh sel busa melalui beberapa mekanisme. Pertama, hiperglikemia meningkatkan glukoksidasi yang menghasilkan peningkatan kadar oksidasi dan glikasi LDL. Kedua diabetes meningkatkan ekspresi dari makrofag klas B reseptor *scavenger* CD36, akan meningkatkan LDL teroksidasi. Ketiga, diabetes menyebabkan penurunan kadar high-density lipoprotein (HDL) dan peningkatan trigliserid, yang dapat menurunkan transport kolesterol dan berperan pada peningkatan kadar partikel *small dense* LDL. Sel busa akan mengeluarkan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1 (Feener dan Dzau, 2006).

Pada ND stadium V dapat terjadi hipertensi yang mana pada hipertensi akan terjadi peningkatan ROS dimana ROS berperan pada pengeluaran sitokin inflamasi (Paravicini TM and Touyz RM, 2008).

2. Uremia

Pada pasien ND stadium V terjadi suatu keadaan uremia yang akan menyebabkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi termasuk IL-1, IL-6, dan TNF- α . Kegagalan fungsi ginjal yang ditandai dengan penurunan bersihan kreatinin juga menjadi penyebab dari peningkatan kadar IL-1 dan TNF- α (Suliman dan Stenvinkel, 2008).

Kadar TNF- α dan TNF reseptor pada gagal ginjal yang berat berkorelasi dengan LFG (Shcindler, 2004).

2. Peningkatan kadar TNF- α pasca hemodialisis

Pada hemodialisis secara bermakna berkontribusi dalam sindroma inflamasi sistemik, aktifitas monosit dalam melepas sitokin inflamasi dapat disebabkan oleh membran yang menginduksi komplemen, interaksi langsung dengan membran dan cairan dialisat yang terkontaminasi endotoksin (Sitter *et al.*, 2000). Sitokin seperti IL-1 dan TNF- α merupakan mediator yang poten dari respon inflamasi fase akut. Sel mononuklear dalam sirkulasi merupakan sumber utama dari sitokin dan distimulasi selama hemodialisis untuk memproduksi dan melepaskan IL-1 dan TNF- α (Olbricht, 2005).

Jadi peningkatan kadar TNF- α pasca hemodialisis disebabkan oleh beberapa faktor:

1. Dialiser

Derajat induksi sitokin tergantung dari jenis membran dialiser (Olbricht, 2005). Pada beberapa studi penelitian melaporkan bahwa peningkatan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1, TNF- α dan IL-6 merupakan sekunder dari interaksi darah dengan biocompatibilitas membran dialiser (Panichi *et al.*, 2000). Pada penelitian ini menggunakan dialiser jenis selulose diasetat *low flux* yang merupakan derivat selulose semisintetis, mempunyai biokompatibilitas yang rendah. Saat hemodialisis berlangsung,

darah mengalami kontak langsung dengan membran dialiser sehingga dapat merangsang pelepasan histamin, tromboxan, IL-1 dan TNF- α dan mengaktifkan komplemen (Pastan dan Balley, 1998). Membran dialiser tersebut mempunyai diameter lubang yang lebih kecil dibanding dengan yang *high flux*, sehingga membran ini tidak bisa dilewati oleh *middle molecule* yang mana TNF- α termasuk didalamnya (Boure' dan Vanholder, 2004). Pada saat ini beberapa dialiser *high flux* diklasifikasikan berdasar pada bersihan dari molekul seperti β 2-microglobulin dengan berat molekul 11,800 Da (Rocco dan Moossavi, 2009).

2. Dialisat

Pada penelitian *in vitro* and *in vivo* dipercaya bahwa aktifitas komplemen dan dialisat yang terkontaminasi substansi bakteri merupakan pemicu penting dari produksi sitokin selama hemodialisa (Olbricht, 2005). Substansi bakteri dapat berupa lipopolisakarida (LPS), eksotoksin, and peptidoglikan, selain itu pada cairan dialisat dapat ditemukan fragmen DNA bakteri yang dapat memicu sel mononuklear untuk melepaskan sitokin proinflamasi (Schindler *et al.*, 2004). Lonnemann menyatakan bahwa fragmen kecil dari bakteri yang terdapat pada cairan dialisat dapat menembus membran dialisis sehingga dapat memicu pelepasan sitokin (Horl, 2002).

3. Ekspresi, puncak, dan half life TNF- α

Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Dandona dan kawan-kawan, pada saat dilakukan hemodialisis akan terjadi kontak antara endotoksin yang biasanya dihasilkan oleh bakteri *Escherichia coli* dengan darah, TNF- α akan mulai diekspresikan dengan cepat 1 jam setelah kontak kemudian kadar TNF- α akan mencapai puncak setelah 90 menit, dan mulai menurun setelah 6 jam. Pada penelitian ini kadar TNF- α diperiksa sebelum dilakukan hemodialisis dan segera setelah dilakukan hemodialisis selama 4 jam, sehingga pada saat pengambilan kadar TNF- α masih tinggi (Dandona *et al.*, 1994).

6.1.2 Kadar PCT

Pada penelitian ini tidak mendukung hipotesis adanya penurunan PCT pada penderita ND stadium V yang menjalani hemodialisis di RS Dr. Moewardi Surakarta. Dari hasil penelitian ini mendapatkan kadar rerata PCT yang tinggi pada penderita ND stadium V sebelum hemodialisis yaitu 0,87 ng/mL, dimana kadar normalnya adalah < 0,5 ng/mL. Pasca hemodialisis didapatkan peningkatan kadar rerata PCT yang signifikan dari sebelum hemodialisis yaitu 0,97 ng/mL.

1. Peningkatan kadar PCT pre hemodialisis

Peningkatan kadar PCT pada pasien ini disebabkan antara lain:

1. Pasien ini dalam keadaan uremia sehingga terjadi peningkatan dari sitokin proinflamasi yaitu TNF- α dan IL-1 serta IL-6, yang

merangsang dikeluarkannya PCT (Dandona *et al.*, 1994, Herget-Rosenthal *et al.*, 2005).

2. Penurunan LFG akan menurunkan produksi urin sehingga akan mengurangi eliminasi PCT melalui urin, meskipun eliminasi melalui urin sangat rendah hanya 20% (Meisner *et al.*, 2001).

2. Peningkatan kadar PCT pasca hemodialisis

Peningkatan kadar PCT pada pasien ini disebabkan karena penggunaan membran dialiser *low flux* pada proses hemodialisis. Seperti dikemukakan oleh Rosenthal dkk, menyebutkan bahwa pada kadar PCT pasca hemodialisis mengalami sedikit peningkatan dikarenakan PCT mempunyai berat molekul 13 kD sehingga tidak bisa melewati pori-pori membran dialiser *low flux* (Herget-Rosenthal *et al.*, 2001). Pada proses hemodialisis terjadi kontaminasi dari endotoksin akan merangsang pelepasan Procalcitonin (Meisner, 2002). Procalcitonin baru terdeteksi setelah 4 jam meningkat secara tajam setelah 6 jam dan mulai menurun setelah 24 jam (Dandona *et al.*, 1994).

6.1.3 Korelasi antara TNF- α dan PCT

Pada penelitian ini didapatkan korelasi positif sedang antara kadar TNF- α dan kadar PCT prehemodialisis ($r=0,37$; $p=0,242$) dan korelasi positif lemah pada pasca hemodialisis selama 4 jam ($r=0,18$; $p=0,576$). Hubungan tersebut bisa terjadi karena pengeluaran PCT tidak hanya dipicu oleh TNF- α tetapi juga oleh IL-1 (Herget-Rosenthal *et al.*, 2005), IL-6 (Dandona *et al.*, 1994) dan LPS (Meisner, 2002). Ekspresi PCT oleh

PBMC dimodulasi oleh LPS dan sitokin proinflamasi (Oberhoffer *et al.*, 1999). Korelasi positif yang lemah pasca hemodialisis juga dipengaruhi oleh pengambilan sampel yang tidak sesuai dengan kadar puncak dari PCT yaitu 6 jam setelah terpapar (Dandona *et al.*, 1994).

6.2. Pendekatan Prinsip Epistemology

6.2.1 TNF- α

Pada penelitian ini terjadi peningkatan TNF- α sebelum dan setelah hemodialisis sesuai dengan penelitian Malaponte *et al.* (2002) terjadi peningkatan kadar TNF- α sebelum dan sesudah hemodialisis.

6.2.2 Prokalsitonin

Penelitian ini menunjukkan terjadi peningkatan PCT sebelum hemodialisis sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Akbulut *et al.* (2005), tingginya kadar PCT terlihat pada pasien pre hemodialisis pada hemodialisis kronik, tetapi penurunan kadar PCT sesudah dilakukan hemodialisis. Herget-Rosenthal *et al.*, 2001, menyatakan bahwa terjadi peningkatan PCT pada hemodialisis dengan membran *low flux* tetapi terjadi penurunan yang sangat bermakna dengan menggunakan membran *high flux*.

6.3. Pendekatan Prinsip Axiology

Berdasarkan prinsip axiology, manfaat hasil penelitian ini secara keseluruhan dapat memberikan informasi bahwa hemodialisis pada pasien

ND stadium V di Unit Hemodialisis RSUD Dr. Moewardi Surakarta dapat meningkatkan kadar TNF- α dan kadar PCT serum.

6.4. Nilai Kebaruan Penelitian

Nilai-nilai kebaruan dalam penelitian ini meliputi :

6.4.1 Wilayah baru

Penelitian ini baru pertama dilakukan di RS Dr Moewardi Surakarta sehingga hasil penelitian menjadi informasi di wilayah baru.

6.4.2 Perspektif baru

Hasil penelitian ini dapat digunakan dan dikembangkan lebih lanjut dalam usaha mengurangi efek buruk hemodialisis. Penggunaan terapi dan penggunaan membran dialisis yang lebih kompatibel untuk mengurangi efek tersebut dapat merupakan perspektif baru dalam menangani penderita ND stadium V yang harus menjalani hemodilisis.

6.5. Keterbatasan penelitian

Penelitian ini banyak didapatkan keterbatasan, antara lain:

6.5.1 Penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental kuasi dengan pendekatan *before and after with no control design*.

6.5.2 Pengambilan sampel yang tidak sesuai dengan kadar puncak dari TNF- α dan PCT.

6.5.3 Hasil penelitian ini hasilnya kurang tajam karena masih menggunakan membran dialiser yang bersifat *low flux*.

BAB 7

PENUTUP

7.1. Kesimpulan

Penelitian ini menyimpulkan bahwa hemodialisis pada pasien ND stadium V di Unit Hemodialisis RSU Dr. Moewardi Surakarta sebagai berikut:

7.1.1. Ada peningkatan yang bermakna kadar TNF- α pada pasien ND stadium V pasca hemodialisis di RS Dr. Moewardi Surakarta ($p=0,010$).

7.1.2. Ada peningkatan yang bermakna kadar PCT pada pasien ND stadium V pasca hemodialisis di RS Dr. Moewardi Surakarta ($p=0,002$).

7.1.3. Ada korelasi positif sedang antara kadar TNF- α dan kadar PCT prehemodialisis ($r=0,37$; $p=0,242$) dan korelasi positif lemah pada pasca hemodialisis selama 4 jam ($r=0,18$; $p=0,576$).

7.2. Saran

Dari hasil penelitian ini menyarankan:

7.2.1. Penelitian ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak.

7.2.2. Hasil penelitian akan lebih baik jika pengambilan sampel disesuaikan dengan kadar puncak TNF- α dan PCT.

7.2.3. Dimasa yang akan datang diharapkan Unit Hemodialisis RS. Dr. Moewardi mampu menggunakan membran dialiser yang lebih kompatibel dan bersifat *high flux*.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbulut H, 2005. Plasma Procalcitonin Levels in Chronic Haemodialysis Patients. *Turk J Med Sci* 35 :241-244.
- Basta G, Schmidt AM, De Caterina R, 2004. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovascular Research* 63 : 582– 592.
- Beckman JA, Libby P, Creager MA, 2008. *Diabetes Mellitus, the Metabolic Syndrome, and Atherosclerotic Vascular Disease*. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (eds). *BRAUNWALD'S Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed: 1093-1103.
- Bloomgarden ZT, 2008. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 31: 823 – 827.
- Boure´ T and Vanholder R, 2004. Which dialyser membrane to choose. *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19: 293-296.
- Brahms PCT International, 2009. Reference Values.
<http://www.procalcitonin.com/default.aspx?tree= 2 4&key=aboutpc t4>
- Brownlee M, Aiello LP, Cooper ME, Vinik AI, Nesto RW, Boulton AJM (2008). *Complications of Diabetes Mellitus*. In : Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed: 1417 – 1490.
- Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C, 1994. Procalcitonin Increase after Endotoxin Injection in Normal Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 1605-1608.
- Feener EP and Dzau VJ, 2006. *Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes*. In Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ,(eds). *Joslin's Diabetes Mellitus*, 14th ed: 868-884.
- Gonc S, 2006. Associations between renal function, volume status and endotoxemia in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 21: 2788–2794.
- Guntur H, 2004. *The Role Cytokine of the Pathogenesis of SIRS-SEPSIS*. Dalam Reviono (Ed). *Perspektif Masa Depan Immunologi-Infeksi*. Sebelas Maret University Press: 21-37.

- Guntur H, 2006. *Sitokin Yang Berperan Dalam SIRS dan SEPSIS*. Dalam Prasetyo DH dan Susanto YS (Eds) dalam SIRS dan SEPSIS (Imunologi, Diagnosis, Penatalaksanaan). Sebelas Maret University Press, Surakarta. 17-35.
- Hendromartono, 2006. *Nefropati Diabetik*. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati S, eds. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam 4th ed. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 1920-1923.
- Herget-Rosenthal S, Marggrafy G, Pietruck F, Husing J, Strupat M, Phillip T, Kribben A, 2001. Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis, *Nephrol Dial Transplant* 16: 975-979.
- Herget-Rosenthal S, Klein T, Marggrafy G, Hirschz T, Jakoby HG, Philipp T & Kribben A, 2005. Modulation and Source of Procalcitonin in Reduced Renal Function and Renal Replacement Therapy. *Scandinavian Journal of Immunology* 61:180–186.
- Horl WH, 2002. Hemodialysis Membranes: Interleukins, Biocompatibility, and Middle Molecules. *J Am Soc Nephrol* 13: S62–S71.
- Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JEB, 2006. Diabetes and Advanced Glycoxidation End Products. *Diabetes Care*, 29: 1420-1432.
- Jacobs C, 2005. *Medical management of the dialysis patient*. In : Davison AM.; Cameron JS, Grunfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, Ypersele C, (eds). Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3rd ed. 2004-2027.
- Kleemann R, Zadelaar S, and Kooistra T, 2008. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovascular Research* 79, 360–376.
- Kras´niak A, Drozd M, Pasowicz M, Chmiel G, Michalek M, Szumilak D, Podolec P, Klimeczek P, Konieczyn´ ska M, Wicher-Muniak E, Tracz W, Khoa TG, Souberbielle JC, Drueke TB, Sulowicz W, 2007. Factors involved in vascular calcification and atherosclerosis in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 22: 515–521.
- Lubis HR, 2006. *Penyakit Ginjal Diabetik*. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati S, eds. Buku Ajar Ilmu Penyakit

Dalam 4th ed. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 545 – 547.

Malaponte G, Bevelacqua V, Fatuzzo P, Rapisarda F, Emmanuele G, Travali S and Mazzarino MC, 2002. IL 1b TNF a and IL 6 release from monocytes in haemodialysis patients in relation to dialytic age. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1964–1970.

Massy ZA, Ivanovski SO, Nguyen-Khoa T, Angulo J, Szumilak D, Mothu N, Phan O, Daudon M, Lacour B, Dru" eke TB, Muntzel MS, 2005. Uremia Accelerates both Atherosclerosis and Arterial Calcification in Apolipoprotein E Knockout Mice. *J Am Soc Nephrol* 16: 109–116.

Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M and Reinhart K, 2001. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *European Journal of Anaesthesiology* 18;2:79-87.

Meisner M, 2002. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta* 323:17–29.

Meyer TW and Hostetter TH, 2007. Uremia. *N Engl J Med* 13: 357.

Morgera S, 2003. TNF- α elimination with high cut-off haemofilters: a feasible clinical modality for septic patients? *Nephrol Dial Transplant* 18: 1361–1369.

Navarro-Gonzalez JF dan Mora-Fernandez C, 2008. The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 19: 433–442.

Navarro JF and Mora C, 2005. Role of inflammation in diabetic complications. *Nephrol Dial Transplant* 20: 2601–2604.

Nishikura T, 1999. The clearance of procalcitonin (PCT) during continuous venous hemofiltration (CVVHD). *Intensive Care Med* 25:1198-1201.

Navarro-Gonza' lez JF dan Mora-Ferna' ndez C, 2008. The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 19: 433–442.

Nolan C, 2005. Strategies for Improving Long-Term Survival in Patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 16: S120–S127.

- Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jager L, and Reinhart K, 1999. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med*; 134: 49-55.
- Olbricht C, Lonnemann G, Koch KM, 2005. *Haemodialysis, haemofiltration, and complications of technique*. In : Davison AM.; Cameron JS, Grunfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, Ypersele C,(eds). Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3rd ed. 1928-1954.
- Oomichi T, Emoto M, Tabata T, Morioka T, Tsujimoto Y, Tahara H, Shoji T, Nishizawa Y, 2006. Impact of Glycemic Control on Survival of Diabetic Patients on Chronic Regular Hemodialysis. *Diabetes Care* 29:1496–1500.
- Panichi V et al, 2000. The link of biocompatibility to cytokine production. *Kidney International* 58: S96–S103.
- Papagianni A et al, 2003. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18: 113–119.
- Paravicini TM and Touyz RM, 2008. NADPH Oxidases, Reactive Oxygen Species, and Hypertension. *Diabetes Care* 31 (Suppl. 2):S170–S180
- Pastan S and Balley J, 1998. Dialysis Theraphy. *N Engl J Med* 338 ;20: 1428-37.
- Pereira BJG, Natov SN, Sundaram S, Schmid CH, Trabelsi FR, Strom JA, and King AJ, 1996. Single Use Versus Reuse of Cellulose Dialyzers on Clinical Parameters and Indices of Biocompatibility. *J. Am. Soc. Nephrol*;7:861-870.
- Pereira FO, Frode TS and Medeiros YS, 2006. Mediators of Inflammation. Article ID 39062: 1–7.
- Popa C, Netea MG, M van Riel PL, M van der Meer JW, Stalenhoef AF, 2007. The role of TNF-a in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res* 48: 751–762.
- Rahardjo P, Susalit E, Suhardjono, 2006. *Hemodialisi*. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati S, eds. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam 4th ed. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu

- Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 590-591.
- Rocco MV & Moossavi S, 2009. *Hemodialysis*. Lerma EV, Berns JS, Nissenson AR (eds). CURRENT Diagnosis & Treatment Nephrology & Hypertension 1st ed. 437-443.
- Santoro and Mancini, 2002. Cardiac effects of chronic inflammation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17 [Suppl 8]: 10–15.
- Sarnak MJ, Andrew S, Levey AS, Cochair MD; Schoolwerth AC, Coresh CJ, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW, 2003. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. *Circulation* 108:2154 –2169.
- Sasso FC, Nicola LD, Carbonara O, Nasti R, Minutolo R, Salvatore T, Conte G, Torella R, 2006. Cardiovascular Risk Factors and Disease Management in Type 2 Diabetic Patients With Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 29: 498–503.
- Sentochnik DE, Eliopoulos G, 2006. *Infection and Diabetes*. In Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ,(eds). Joslin's Diabetes Mellitus, 14th ed: 1018 – 1033.
- Shcindler R, 2004. Cause and Therapy of Microinflammation in Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 19 [suppl 5]: v34-v40.
- Shcindler R, Beck W, Deppisch R, Aussieker M, Wilde A, Gohl H, Freih U, 2004. Short Bacterial DNA Fragments: Detection in Dialysate and Induction of Cytokines. *J Am Soc Nephrol* 15: 3207–3214.
- Sitter T, Bergner A and Schiffi H, 2000. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1207 -1211.
- Steel RGD and Torrie JH, 1980. *Principle and Prosedures of Statistics*. Biometrical Aproach. 2nd ed. Sao Paolo Singapore Sydney Tokyo. Mc Graw- hill Book Company: 68 – 120.
- Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbu" rger O, and Massy Z, 2008. Emerging Biomarkers for Evaluating Cardiovascular Risk in the Chronic Kidney Disease Patient: How Do New Pieces Fit into the Uremic Puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 505-521.

- Sukandar E. 2006. *Terapi Pengganti Ginjal dengan Dialisis*. Dalam: Nefrologi Klinik. Edisi III. FK UNPAD. Hal : 536-642.
- Suliman ME and Stenvinkel P, 2008. Contribution of Inflammation to Vascular Disease in Chronic Kidney Disease Patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 19:329-45.
- Suwitra K, 2006. *Penyakit Ginjal Kronik*. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati S, eds. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam 4th ed. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 581 – 584.
- Uribarri J and Tuttle KR, 2006. Advanced Glycation End Products and Nephrotoxicity of High-Protein Diets. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 1293–1299.
- Uzun G, Solmazgul E, Curuksulu H, Turhan V, Ardic N, Top C, Yildiz S, Cimsit M, 2007. Procalcitonin is a Diagnostic Aid in Diabetic Foot Infections. *Tohoku J. Exp. Med.* 213: 305-312.
- Vanholder R, Laecke S, Glorieux G, 2008. What is new in uremic toxicity? *Pediatr Nephrol* 23:1211–1221.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, 2003. Inflammation and Atherosclerosis in End-Stage Renal Disease. *Blood Purification* 21:29–36.